

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Гунаєва - Кручина Ольга Олександрівна

УДК: 616.13-004.6+616.133+616-008

**Порівняльна характеристика ефективності
гіполіпідемічної терапії аторвастатином у пацієнтів з
ішемічною хворобою серця з та без втручань на коронарних
судинах**

14. 01. 11 – кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2009

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Харківському національному університеті ім. В.Н. Каразіна МОН України.

Науковий керівний: доктор медичних наук, професор
ЯБЛУЧАНСЬКИЙ Микола Іванович,
Харківський національний університет ім.
В.Н. Каразіна МОН України, кафедра
внутрішніх хвороб медичного факультету,
завідувач.

Офіційні опоненти: - доктор медичних наук, професор
БЕРЕЗНЯКОВ Ігор Геннадійович,
Харківська медична академія післядипломної
освіти МОЗ України, кафедра терапії,
завідувач;

- доктор медичних наук, професор
КОВАЛЬ Сергій Миколайович,
ДУ “Інститут терапії ім. Л.Т. Малої” АМН
України, відділ артеріальної гіпертонії,
завідувач.

Захист відбудеться «22» січня 2010 р. о 12:00 годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті
МОЗ України (61022, м. Харків, проспект Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Харківського національного
медичного університету МОЗ України (м. Харків, проспект Леніна, 4).

Автореферат розіслано «17»_грудня_2009 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04,
доктор медичних наук, професор

Т.В. Фролова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з провідних “пандемій” ХХІ століття. В Україні на ІХС страждає більш 8 млн. осіб (Лутай М.І., 2007; Пархоменко О.М., 2002; Шумаков В.О., 2002; Коваль С.М., 2005). Сучасна стратегія ведення пацієнтів на ІХС припускає вплив на фактори ризику, що модифікуються (Березняков. І.Г., 2003), медикаментозне й оперативне лікування. До оперативних методів лікування відносяться, зокрема, ангіопластика, стентування, аортокоронарне шунтування (АКШ) (Арутюнов Г.П., 2002; Коваленко В.М., 2003).

До останнього часу пріоритет у лікуванні ІХС віддавався оперативним методам. Проведено багато клінічних досліджень, які показали, що рання інтервенція коронарних судин знижують потребу в незапланованих внутрігоспітальних реваскуляризаціях міокарда, зменшують ризик повторного інфаркту міокарда й смерті (АСС/АНА 2008).

Результати проведених численних досліджень не залишають сумнівів про роль порушення ліпідного обміну в розвитку й прогресуванні атеросклерозу (Амосова К.М., 2007; Мітченко О.І., 2005). Саме аторвастатин показав високу терапевтичну ефективність у широкому діапазоні дозувань, від 5 до 80 мг/добу (Волков В.І., 2007; Лутай М.І., 2007; Маньковский Б.М., 2007; Воронков Л.Г., 2007; Сусєков А.В., 2006).

У дослідженні MIRACL доведено, що раннє лікування аторвастатином у дозі 80 мг/добу після гострого коронарного синдрому сприяло зниженню ризику повторних гострих коронарних і некоронарних подій (Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz., 2001), дослідження TNT також довело кращий ефект терапії аторвастатином 80 мг/добу (La Rosa J., Grundy S.M., Waters D.D., 2005). У одному з досліджень RITA-II статинотерапія у хворих на стенокардію I-II функціональних класів зменшувала коронарний ризик в однаковому ступені з проведеною ангіопластикою коронарних артерій (Henderson R.A., Pocock S.J., Sharp S.J., 1998). В протилежність терапії високими дозами аторвастатину, до досліджень, коли хворим на ІХС титрували терапевтично ефективну добову дозу аторвастатину з 5-10 до 80 мг, можна віднести GREACE (Spencer FA, Allogrone J, Goldberg RJ., 2004), ФАРВАТЕР 10-20 мг/добу (Сусєков А.В., 2007), японське дослідження 5-10 мг/добу (A. Yonemura, Y. Momiyama, Z. Fayad., 2005).

Клінічні дослідження свідчать, що високий рівень С - реактивного білка (СРБ) плазми вірогідно й незалежно пов'язаний з ризиком розвитку інфаркту міокарда. Після визнання важливої ролі запалення під час перебігу ІХС, поряд із СРБ стали приділяти увагу кінетиці лейкоцитів крові (Ridker P.M, Danielson E., Fonseca F.A.H., 2009).

Незважаючи на зростаючі прагнення збільшення кількості коронарних інтервенцій, щорічно збільшується обсяг інформації щодо позитивного впливу довгострокової терапії середніми дозами статинів на перебіг ІХС, насамперед, аторвастатином, з формуванням точки зору, що медикаментозні методи лікування й процедури реваскуляризації міокарда не повинні протиставлятися, а повинні доповнювати один одного в залежності від конкретної клінічної ситуації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках НДР Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна «Дослідження нелінійних динамічних ефектів в автономній регуляції серцевої біомеханіки» Міністерство освіти і науки України (№ держреєстрації 0103U004222). Здобувачем проаналізовано вітчизняну та закордонну літературу за обраною темою та вивчено стан проблеми на сучасному етапі; проведено відбір та обстеження пацієнтів на ІХС з використанням загальноклінічних, електрокардіографічних, популяційних та статистичних методів досліджень.

Мета дослідження: підвищення ефективності довгострокової регулярної терапії середніми дозами аторвастатину на основі вивчення змін клінічних і функціональних показників, ліпідного спектра, С - реактивного білка й рівня лейкоцитів крові в лікуванні пацієнтів на ІХС з та без перенесених втручань на коронарних судинах.

Для досягнення поставленої мети вирішувались такі завдання:

1. Вивчити та встановити закономірності й провести порівняльну оцінку змін у клінічному стані та функціональних показниках у пацієнтів на ІХС з та без перенесених втручань на коронарних судинах при довгостроковому регулярному лікуванні аторвастатином у середніх дозах.
2. Визначити особливості й провести порівняльний аналіз змін ліпідного спектра крові в пацієнтів з різними типами дисліпідемій з та без перенесених втручань на коронарних судинах при довгостроковому регулярному лікуванні аторвастатином у середніх дозах.
3. Виявити особливості й здійснити порівняльну оцінку змін показників запального процесу в пацієнтів з різними типами дисліпідемій з та без перенесених втручань на коронарних судинах при довгостроковому регулярному лікуванні аторвастатином у середніх дозах.
4. Установити клінічну значимість довгострокового регулярного прийому аторвастатину в середніх дозах у пацієнтів з різними типами дисліпідемій з та без перенесених втручань на коронарних судинах.

Об'єкт дослідження: ішемічна хвороба серця з та без перенесених оперативних втручань на коронарних судинах.

Предмет дослідження: функціональні показники (частота серцевих скорочень (ЧСС), систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), велоергометрія (ВЕМ), ліпідний спектр крові (рівень загального холестерину (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеріди (ТГ), коефіцієнт атерогенності (КА), рівень СРБ, лейкоцитів.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні, популяційні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше встановлені закономірності змін клінічного стану, функціональних показників і біохімічних маркерів ліпідного спектра й активності запального процесу крові під впливом довгострокової

регулярної терапії аторвастатином у середніх дозах у пацієнтів на ІХС з та без перенесених втручань на коронарних судинах.

Доведено, що на етапах спостереження при більш повільному поліпшенні клінічного й функціонального стану пацієнтів на ІХС без оперативних втручань на коронарних судинах у порівнянні зі зміною стану пацієнтів, яким втручання були виконані, розходження між ними під впливом довгострокової регулярної терапії аторвастатином у середніх дозах закономірно зменшуються аж до кінця спостереження таким чином, що частота кінцевих точок між ними стає статистично недостовірною поза залежністю від типу дисліпідемії.

Установлено, що в пацієнтів на ІХС з та без перенесених втручань на коронарних судинах під впливом довгострокової регулярної терапії аторвастатином у середніх дозах розходження у вихідних рівнях і наступних змінах ліпідного спектра, СРБ і лейкоцитів крові стають статистично незначущими. Гіполіпідемічний і протизапальний ефект аторвастатину настає більш рано й виявляється більш сильно в пацієнтів з 2А типом дисліпідемії на відміну від пацієнтів з 2В типом дисліпідемії.

Обґрунтовано доцільність довгострокової регулярної терапії аторвастатином у середніх дозах пацієнтів на ІХС із моменту її діагностування, поза залежністю від типу дисліпідемії, активності запального процесу й ухвалення рішення на оперативні втручання на коронарних судинах. Оперативні втручання на коронарних судинах у пацієнтів на ІХС не скасовують терапії аторвастатином і повинні виконуватися за прямими показниками.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати дозволяють рекомендувати терапію аторвастатином 10 мг/добу для регулярної довгострокової терапії у пацієнтів на ІХС поза залежністю від типу дисліпідемії й активності запального процесу, а також проведених оперативних втручань на коронарних судинах.

Розроблено рекомендації з довгострокової регулярної терапії аторвастатином у середніх дозах у пацієнтів на ІХС з та без оперативних втручань на коронарних судинах, з урахуванням змін клінічних і функціональних показників, ліпідного спектра й маркерах запалення.

У пацієнтів з ІХС, навіть при помірній гіперхолестеринемії, часто спостерігається високий ступінь атеросклеротичного ураження коронарних судин і тому як індикатор ефективності статинотерапії доцільно використовувати не лише показники ліпідного спектру, а також маркери запалення.

Результати роботи впроваджено в практичну діяльність №1 та №2 кардіологічних відділень ДПЛЗ «Центральній клінічній лікарні Укрзалізниці» та міській лікарні №6 м.Харкова, використовуються в процесі навчання на кафедрі внутрішніх хвороб Харківського національного університету ім. В.М. Каразіна.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто розроблено дизайн наукової праці, визначено мету та завдання дослідження, проведено підбір, діагностичне, клінічне й функціональне обстеження пацієнтів на ІХС з та без перенесених втручань на коронарних судинах до і на етапах терапії аторвастатином.

Автором самостійно проведене визначення показників ліпідного спектра й активності запального процесу крові, а також курація на етапах терапії та наступного спостереження. Автором особисто сформована, статистично оброблена та проаналізована база даних.

Апробація результатів дисертації. Основні положення й результати дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених і спеціалістів «Від фундаментальних досліджень до медичної практики» (Харків, 16 листопада 2005), всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики» (Харків, 12 квітня 2006) та «Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині» (Харків, 20 жовтня 2006); науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука: сучасні досягнення та інновації» (Харків, 20 листопада 2008).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, з них 8 статей у виданнях, рекомендованих ВАК України (3 одноосібно), 4 тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура й обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 135 сторінках друкованого тексту та складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, аналізу результатів власних спостережень у 3 главах, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, що складається з 190 джерела, з яких 60 кирилицею та 130 латиницею, що складає 21 сторінку. Дисертацію ілюстровано 10 таблицями, 29 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. За період з листопада 2005 року по липень 2008 року в ДЛПЗ «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці» м. Харкова спостерігали 100 пацієнтів на ІХС, з них 55 пацієнтів без перенесених оперативних втручань на коронарних артеріях (група 1) і 45 пацієнтів після перенесених оперативних втручань на коронарних судинах (група 2): стентування, операція АКШ.

З кількості включених до дослідження 75 пацієнтів було чоловічого і 25 – жіночої статі у віці від 47 до 77 років.

Середній вік пацієнтів склав 55 ± 12 (M \pm SD) із середньою тривалістю ІХС $7,2 \pm 5,4$ роки (M \pm SD).

Групу пацієнтів 1 (55 осіб) без перенесених оперативних втручань на коронарних судинах склали 40 чоловіків і 15 жінок у середньому віці (55 ± 12) років. 40 пацієнтів мали в анамнезі есенціальну артеріальну гіпертензію (АГ), 48 пацієнтів в анамнезі перенесли інфаркт міокарда, у 30 з них при проведенні діагностичної коронарографії було виявлено 2-х судинне ураження коронарних артерій. За даними проведеного ліпідного спектра крові, 38 пацієнтів мали 2А тип дисліпідемії й 17-пацієнтів – 2В тип. Первісно, клінічно - у 15 пацієнтів діагностовано III функціональний клас (ФК) стенокардії, 39 пацієнтів мали II ФК і 1 пацієнт – I ФК.

У 5 пацієнтів - III ФК серцевої недостатності (СН), 43 пацієнта – II ФК і 7 пацієнтів I ФК.

Групу пацієнтів 2 склали 45 осіб з перенесеними оперативними втручаннями на коронарних судинах із стентуванням (5 осіб) і аортокоронарним шунтуванням – (40 осіб), з них 40 чоловіків і 5 жінок, середній вік яких склав (55 ± 12) років. 40 пацієнтів мали в анамнезі есенціальну АГ, 40 пацієнтів перенесли інфаркт міокарда, усім пацієнтам була проведена діагностична коронарографія, при якій у 40 пацієнтів даної групи виявлене 2-х судинне ураження коронарних артерій. З огляду на наявність показань до оперативного лікування: клінічно високий ФК стенокардії та СН (III), стеноз коронарних артерій більш 70%, виявлене атеросклеротичне ураження більш 2-х коронарних артерій, у 5 пацієнтів виконане стентування й у 40 – АКШ. З порушень ліпідного обміну 35 пацієнтів мали 2А дисліпідемії тип I і 10 - 2В. До оперативних втручань 35 пацієнтів мали III ФК стенокардії, 10 пацієнтів – II ФК, і після інвазивних втручань до терапії аторвастатином у 2 пацієнтів - III ФК стенокардії, 36 пацієнтів мали II ФК і 7 пацієнтів – I ФК. Відповідно, до проведених інвазивних втручань у 6 пацієнтів був III ФК СН, 39 пацієнтів мали II ФК. Після проведених втручань 3 пацієнти мали III ФК, 35 - II ФК і 7 пацієнтів I ФК.

Критеріями винятку були: пацієнти з уродженими або придбаними вадами серця в анамнезі, із вторинною АГ і ті, які перенесли порушення мозкового кровообігу. Також у дослідження не включали пацієнтів, що мають наступну соматичну патологію: порушення функції щитоподібної залози, виразкову хворобу шлунка й дванадцятипалої кишки, гострі або загострення хронічних інфекційних захворювань, онкологічні захворювання.

Об'єктивний огляд містив у собі вимір АТ, пальпацію, перкусію й аускультацию серця.

Клініко-інструментальне обстеження включало: ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, ехокардіографію серця, УЗД печінки й нирок, навантажувальний тест ВЕМ, проводили в положенні сидячи на велоергометрі «TUNTURI» (Фінляндія) із записом ІКГ у системі «CardioLab2000» (ХАІ-МЕДИКА), Холтеровське моніторування ЕКГ, діагностичну коронарографію, виконану на апараті ангиограф фірми Philips (Австрія).

Ліпідний спектр крові визначався автоматично за допомогою приладу РА-50 виробництва Bayer diagnostics (Німеччина). Для визначення ліпідного спектра крові використовувалися реагенти: гліцеролфосфатоксидаза/пероксидаза і холестеролоксидаза/пероксидаза, набори liquick Cor –TG, liquick Cor – CHOL. Визначалися показники ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, КА.

Рівень СРБ визначався методом виклику аглютинацію часток латексу покритих антитілами до людського С-реактивного білка. Аглютинація латексних часток пропорційна концентрації СРБ і обмірювана турбідиметрично, де використовується високочутливий латекс (СРБ-hs).

Рівень лейкоцитів крові визначався на автоматичному аналізаторі NIHON KONDEN (Японія). Прилад дозволяє проводити швидкий підрахунок кількості лейкоцитів у пробах крові автоматично.

Клініко-анамнестично, функціональні й лабораторні дослідження проводили до і повторно через 3 і 6 місяців терапії.

В даному дослідженні кінцеві точки (КТ) були заздалегідь відібрані за протоколом дослідження варіанти випадків, такі як: інсульт, інфаркт, смерть, які оцінювалися за період з 2005 по 2008 рр.

Усі пацієнти дотримувалися гіполіпідемічної дієти групи експертів Європейського товариства з вивчення атеросклерозу (Мюнхен, 1990р.) Усім пацієнтам призначався аторвастатин у середній дозі 10 мг одноразово на добу на ніч. Переносимість терапії аторвастатином у всіх пацієнтів була гарна.

Як супутню терапію пацієнти при необхідності одержували кардіоселективний бета-блокатор, зокрема, метопрололу тартрат 25-50 мг 2 рази на добу або бісопролол 5-10 мг у добу одноразово, інгібітори АПФ - еналаприлу малеат або лізиноприл у дозі 5-10 мг на добу одноразово, відповідно, до досягнення цільового рівня АТ (мм.рт.ст.). Антиагрегантна терапія складалася в прийомі аспірину та/або клопідогрелю в дозі 75 мг на добу одноразово відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (Київ, 2004).

Для статистичної оцінки результатів використовувалися параметричні методи статистики з обчисленням середнього арифметичного (Mean) і його стандартного відхилення (SD). Вірогідність розходжень між групами спостережень оцінювали з використанням непараметричних методів статистики: Т-критерію Вікоксона і Q-критерію Розенбаума. Дані вважалися статистично достовірними при $p < 0,05$. Розрахунок статистичних показників проводили за допомогою SPSS 10.0 для Windows.

Основні результати дослідження та їх обговорення. Як показали результати, до початку терапії аторвастатином у групі 1 пацієнтів без оперативних втручань на коронарних артеріях середня ЧСС була в середньому (89 ± 15) уд/хв і по досягненні 6 місяців лікування досягла (72 ± 16) уд/хв. За даними контролю артеріального тиску на тлі проведеної терапії, середній САТ до дослідження склав (137 ± 15) мм.рт.ст., і ДАТ (86 ± 12) мм.рт.ст. с позитивною динамікою через 6 місяців за рівнем САТ до (132 ± 12) мм.рт.ст., і ДАТ – до (80 ± 10) мм.рт.ст. ФВ ЛШ до терапії в середньому складала $(51 \pm 10)\%$ і після 6 місяців терапії - $(62 \pm 10)\%$. За даними проведеного тесту, ВЕМ максимальна потужність запропонованого навантаження до початку терапії склала (62 ± 10) Вт і після 6 місяців зросла до (85 ± 15) Вт.

До початку терапії аторвастатином у групі 1 у 15 пацієнтів діагностовано III ФК стенокардії, 39 пацієнтів мали II ФК і 1 пацієнт – I ФК. На етапі терапії аторвастатином через 1 місяць регулярного прийому в 15 пацієнтів залишався III ФК, у 38 - відзначався II ФК і в 2-х пацієнтів I ФК, тобто істотного перерозподілу в їхніх співвідношеннях не відбулося. Але вже через 3 місяці терапії відзначалася позитивна динаміка функціонального класу стенокардії зі зменшенням кількості пацієнтів з його більш високими класами і збільшенням – більш низькими класами: у 10 пацієнтів III ФК стенокардії, у 43 – II ФК і в 2 - I ФК. На 6 місяців стан

пацієнтів продовжував покращуватися, при цьому в 5 пацієнтів залишався ІІІ ФК, у 48 – ІІ ФК і в 2 – І ФК.

За даними оцінки функціонального класу серцевої недостатності, первісно 5 пацієнтів мали ІІІ ФК, 43 пацієнта – ІІ ФК і 7 пацієнтів І ФК. На етапах терапії, через місяць прийому аторвастатину в 4 пацієнтів залишався ІІІ ФК СН, 43 – ІІ ФК і 8 – І ФК. Через 3 місяці 3 пацієнти мали ІІІ ФК, 42 – ІІ ФК і в 10 пацієнтів був І ФК. До 6 місяців терапії в 2-х пацієнтів залишався ІІІ ФК, у 38 пацієнтів – ІІ ФК і 15 пацієнтів мали І ФК. Тобто, як і у випадку функціонального класу стенокардії, відносно функціонального класу серцевої недостатності частотний розподіл пацієнтів на етапах терапії зміщався у бік її меншого класу, притому, що ступінь цих змін, у порівнянні з характерною для функціонального класу стенокардії, був меншим.

У групі 2 пацієнтів після оперативних втручань на коронарних артеріях середня ЧСС до початку терапії аторвастатином складала в середньому (78 ± 15) уд/хв і в її динаміку по досягненню 6 місяців досягла (67 ± 16) уд/хв. За даними контролю змін артеріального тиску на тлі проведеної терапії, середній САТ до початку дослідження склав (135 ± 15) мм.рт.ст. і ДАТ (87 ± 12) мм.рт.ст., і по досягненні 6 місяців, відповідно, САТ – (130 ± 15) мм.рт.ст., і ДАТ – (80 ± 10) мм.рт.ст. ФВ ЛШ, до початку терапії аторвастатином у середньому складала (57 ± 10)% і через 6 місяців терапії – (65 ± 15)%. За даними проведеного тесту ВЕМ максимальна потужність запропонованого навантаження до терапії аторвастатином склала (56 ± 15) Вт і через 6 місяців – (87 ± 15) Вт.

У цій групі пацієнтів до початку терапії аторвастатином інвазивних втручань на коронарних артеріях 35 пацієнтів мали ІІІ ФК стенокардії, 10 пацієнтів – ІІ ФК. Після інвазивних втручань до терапії аторвастатином у 2 пацієнтів діагностовано ІІІ ФК стенокардії, 36 пацієнтів мали ІІ ФК і 7 пацієнтів – І ФК. На етапі терапії аторвастатином через 1 місяць у 2 пацієнтів залишався ІІІ ФК, у 35 – ІІ ФК і в 8-х пацієнтів І ФК. Через 3 місяці терапії відзначалася позитивна динаміка у вигляді зменшення ФК стенокардії: ІІІ ФК стенокардії залишався в 1 пацієнта, у 35 – ІІ ФК і в 9 пацієнтів І ФК. До 6 місяців терапії ІІІ ФК стенокардії залишався в 1 пацієнта, у 32 – ІІ ФК і 12 пацієнтів мали І ФК. За даними ФК серцевої недостатності до проведених інвазивних втручань, у 6 пацієнтів був діагностований ІІІ ФК СН, 39 пацієнтів мали ІІ ФК. Після проведених втручань 3 пацієнти мали ІІІ ФК, 35 – ІІ ФК і 7 пацієнтів І ФК. На етапах терапії, через місяць прийому аторвастатину в 3 пацієнтів залишався ІІІ ФК СН, 35 пацієнтів – ІІ ФК і в 7 – І ФК. Через 3 місяці ІІІ ФК був у 1-го пацієнта, у 35 – ІІ ФК і в 9 пацієнтів І ФК. До 6 місяців терапії в 1-го пацієнта також залишався ІІІ ФК, у 34 пацієнтів – ІІ ФК і 10 пацієнтів досягли І ФК.

Порівняльний аналіз двох груп пацієнтів показав, що перед початком терапії аторвастатином у групі пацієнтів 2 ЧСС виявилася більш низькою, ніж у групі 1, причому до 6 місяців терапії ці розходження між групами не змінилися. Середня ЧСС 2 групи склала 67 ± 16 уд на хв, тоді як групи 1 – (72 ± 16) уд/хв. Що ж стосується середнього САТ і ДАТ, у 1 і 2 групах істотних розбіжностей не було на всьому протязі дослідження. Контроль ФВ ЛШ показав, що в групі 2 пацієнтів на тлі

проведеного оперативного лікування відзначалося більш швидке й істотне його підвищення щодо вихідного рівня, однак за ступенем збільшення воно істотно не перевищувало істотно встановлене для групи 1 пацієнтів. За даними тесту з фізичним навантаженням потужність максимально стерпного фізичного навантаження в перший місяць терапії істотно превалювала в групі 2 пацієнтів, однак до 6 місяців розходження між обома групами пацієнтів нівелювалися. Порівняльна динаміка функціональних показників (ЧСС, АТ, ФВ ЛШ і ВЕМ) пацієнтів без і після реконструктивних втручань на коронарних артеріях на етапах терапії аторвастатином представлена в (Табл. 1)

Оперативні втручання на коронарних судинах позитивним чином впливали на клінічний стан пацієнтів з істотним перерозподілом їхніх частотних співвідношень у бік менших за величиною функціональних класів стенокардії і серцевої недостатності, ці зміни особливо істотно виявлялися в перший місяць після операції, після чого темпи його сповільнювалися.

Таблиця 1

Порівняльна динаміка функціональних показників (ЧСС, АТ, ФВ ЛШ і ВЕМ) пацієнтів на етапах терапії аторвастатином (число,%)

Показники		Етапи дослідження							
		Висх.		1 місяць		3 місяці		6 місяців	
		1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група
ЧСС, уд/хв		89±15	78±15	89±15	76±15	86±13	73±16	72±16	67±16
АТ, мм рт. ст.	САТ	135±15	135±15	135±11	135±15	135±16	135±11	130±15	130±15
	ДАТ	87±12	87±12	86±12	86±12*	82±10	82±10	80±10	80±10*
ФВ ЛШ, %		51±10	57±10	51±10	60±15	58±15	65±15	62±10	65±15
Максимальна потужність виконаного навантаження (ВЕМ), Вт		55±12	56±15	65±12*	68±10	85±15*	76±12	85±15	87±12*
* – вірогідність розходжень показників у досліджуваних групах, $p < 0,05$									

Щодо даних дослідження, первісно до втручань на коронарних судинах і початку терапії аторвастатином III ФК стенокардії мали 15 пацієнтів групи 1 і 2 пацієнти 2 групи, II ФК мали 39 пацієнтів групи 1 і 36 пацієнтів групи 2. У 1 пацієнта з групи 1 був I ФК і в 6 7 пацієнтів групи 2. Більш важкий функціональний

клас стенокардії в пацієнтів групи 2 підтверджує правильність прийнятих рішень на проведення реконструктивних операцій на коронарних судинах, коли після їхнього виконання частота ІІІ ФК стенокардії упала фактично майже до нуля. При цьому пропорційно підвищилася частота більш низьких функціональних класів стенокардії, переважно І ФК.

У пацієнтів групи 1 при позитивних змінах у частотних співвідношеннях різних функціональних класів стенокардії такої швидкої динаміки не відзначено. Через місяць прийому аторвастатину ІІІ ФК залишався в 15 пацієнтів групи 1 і в 2-х пацієнтів групи 2, 38 пацієнтів групи 1 і 35 пацієнтів групи 2 мали ІІ ФК, у 2-х пацієнтів групи 1 і в 8 пацієнтів групи 2 був досягнутий І ФК. Через 3 місяці терапії ІІІ ФК залишався в 10 пацієнтів групи 1 і в 1 пацієнта 2 групи, ІІ ФК досягли 43 пацієнта 1 групи і 35 пацієнтів 2-ий, І ФК мали 2 пацієнта 1 групи і 9 пацієнтів 2. Через 6 місяців регулярного прийому аторвастатину ІІІ ФК залишався в 5 пацієнтів групи 1 і в 1 пацієнта групи 2. ІІ ФК мали більшість пацієнтів 2-х груп – 48 - група 1 і 32 - група 2, І ФК досягли 2 пацієнти 1 групи і 12 пацієнтів 2 групи. У цілому, при вихідна більш важкому (за функціональним класом стенокардії) стані здоров'я пацієнтів групи 2 і якісному позитивному стрибку в їхньому стані після реконструктивних втручань на коронарних артеріях, при терапії аторвастатином до кінця 6 місячного періоду розходження в групах пацієнтів 1 і 2 стираються.

Що стосується ФК СН, до проведення оперативних втручань на коронарних судинах (відповідно, коронаровентрикулоангіографія без реконструктивних операцій, стентування, АКШ) частота зустрічальності ІІІ ФК СН у пацієнтів групи була більш, ніж у 3 рази більша, ніж у пацієнтів групи І. Після проведених втручань на коронарних артеріях, до початку терапії аторвастатином 5 пацієнтів групи 1 і 3 пацієнти 2 групи мали ІІІ ФК СН, ІІ ФК мали 45 пацієнта групи 1 і 35 пацієнтів групи 2, у 5 пацієнтів із групи 1 був І ФК і в 7 пацієнтів групи 2. Через місяць прийому аторвастатину відстежена динаміка: ІІІ ФК СН залишався в 4 пацієнтів групи 1 і в 3-х пацієнтів групи 2, 46 пацієнтів групи 1 і 35 пацієнтів групи 2 мали ІІ ФК, у 5-х пацієнтів групи 1 і в 7 пацієнтів групи 2 був досягнутий І ФК. Через 3 місяці терапії ІІІ ФК залишався в 2 пацієнтів групи 1 і в 1-го пацієнта 2 групи, ІІ ФК досягли 45 пацієнтів 1 групи і 35 пацієнтів 2-ої, І ФК мали 8 пацієнтів 1 групи і 9 пацієнтів 2. Через 6 місяців регулярного прийому аторвастатину ІІІ ФК залишався в 1 пацієнта групи 1 і в 1-го пацієнта групи 2, ІІ ФК мали більшість пацієнтів 2-х груп – 45 - група 1 і 34 - група 2, І ФК досягли 9 пацієнтів 1 групи і 10 пацієнтів 2 групи. Відповідно до представлених даних при тому, що первісно частота більш високих функціональних класів серцевої недостатності була більшою в групі 2, ніж у групі 1, і в ранній термін після операції більш швидко знижувалася в порівнянні з пониженим у групі 1, до кінця спостереження частотне співвідношення різних функціональних класів серцевої недостатності в обох групах пацієнтів вирівнювалися.

На користь правильності таких представлень свідчать також результати проведеного аналізу кінцевих точок (інфаркт, інсульт, смерть) у досліджуваних

групах пацієнтів за період з 2005р. по 2008р., коли в обох з них вони виявилися близькими один до одного.

У групі 1 без втручань на коронарних судинах і з терапією аторвастатином у середніх дозах інфаркт перенесли 8 пацієнтів, причому переважно пацієнти, що мають 2А тип дисліпідемії й інсульт, – 3 пацієнти. Смерть зареєстрована в 3 пацієнтів.

У групі 2 після оперативних втручань на коронарних судинах інфаркт перенесли 7 пацієнтів, причому, як і в групі 1, що переважно мають 2А тип дисліпідемії, інсульт - 1 пацієнт, смерть - 3 пацієнти. Наявність кінцевих точок у групах пацієнтів з та без втручань на коронарних судинах для 2А і 2В типів дисліпідемії представлена в (Табл. 2)

Таблиця 2

Наявність кінцевих точок у групах пацієнтів з та без втручань на коронарних судинах для 2А і 2В типів дисліпідемії

Кінцеві точки	Групи пацієнтів			
	Група 1		Група 2	
	Типи дисліпідемій			
	2А	2В	2А	2В
	38	17	35	10
Інфаркт	6(16)	2(12)	5(14)	2(20)
Інсульт	1(3)	2(12)	1(3)	0
Смерть	2(53)	1(5)	2(6)	1(10)
Усього	9 (24)	3 (18)	8 (23)	3 (30)
Разом	12 (21)		11 (24)	
*— вірогідність розходжень показників у досліджуваних групах, p<0,05				

Клінічні результати й дані аналізу кінцевих точок переконують, що показанням для проведення оперативних втручань на коронарних артеріях повинні служити дані про тяжкість клінічного стану пацієнта, а не тільки дані отриманої коронарографії.

Первісно пацієнти групи 1 без втручань на коронарних судинах із двома встановленими в них типами дисліпідемії (2А і 2В) мали підвищений рівень ЗХС,

ХС ЛПНЩ, ТГ, КА. Дисліпідемії відповідно до класифікації відрізнялися за початковим рівнем ТГ крові, при цьому внесок різних ліпідів у загальний рівень холестерину в порівнюваних групах пацієнтів виявився однаковим. У період спостереження через 1, 3 і 6 місяців терапії аторвастатином відзначене закономірне зниження рівня ЗХС, причому в пацієнтів 2А типи дисліпідемії цей процес відбувався більш швидко в порівнянні з пацієнтами з 2В типом. Приблизно такі ж результати отримані й у відношенні рівня ХС ЛПНЩ, більш сильне зниження якого також відзначене в пацієнтів з 2В типом дисліпідемії. Динаміка зниження рівня ТГ спостерігалася як при 2А, так і - 2В типу дисліпідемії, причому при 2В типу при більш високому первісному рівні до кінця 6 місяця вона досягла рівня, характерного для 2А типу.

Рівень ХС ЛПВЩ на етапах терапії стабільно підвищувався в пацієнтів з обома типами дисліпідемії при більш низькому первісному рівні в пацієнтів з 2А типом, ці зміни стабілізувалися до 6 місяців терапії. Зниження показника КА прямо корелювало зі зниженням всіх атерогенних фракцій. При більш високому висхідному його рівні при 2А типу дисліпідемії до 6 місяців терапії при обох типах показник знизився практично однаково. Динаміка ліпідного спектра крові до і на етапах терапії пацієнтів без оперативних втручань на коронарних судинах на етапах терапії аторвастатином представлена в (Табл.3)

Що ж до пацієнтів групи 2 після втручань на коронарних судинах, вони так само мали такі ж два типи дисліпідемій з підвищеним рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, КА. Через 1, 3 і 6 місяців терапії аторвастатином було відмічено зниження рівня ЗХС, практично однакове в пацієнтів з 2А і 2В типами дисліпідемії. Зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів 2В типу було сильнішим на всіх етапах терапії порівняно з пацієнтами з 2А типом.

Рівень ХС ЛПВЩ на етапах терапії підвищувався практично однаково при обох типах дисліпідемій.

Динаміка зниження рівня ТГ спостерігалася при обох типах дисліпідемій, проте при 2В типові при вищому рівні спочатку, до кінця 6 місяця була сильнішою порівняно з 2А типом.

Динаміка зниження рівня ТГ спостерігалася при обох типах дисліпідемій, проте при 2В типові при вищому рівні спочатку, до кінця 6 місяця була сильнішою порівняно з 2А типом.

Зниження показника КА безпосередньо корелювало із зниженням всіх атерогенних фракцій, проте при вищому рівні 2А типу спочатку до 6 місяців терапії в 2-х типах показник знизився однаково. Що ж до динаміки рівня ЗХС крові, при спочатку вищому його рівні до початку призначення аторвастатину, на етапах терапії в обох групах пацієнтів він закономірно знижувався приблизно однаковими темпами. Заслуговує на увагу, що в обох групах пацієнтів при досягненні рівнем ЗХС значення норми, швидше цей процес відбувався в пацієнтів з 2А типа дисліпідемії. Висхідний рівень ХС ЛПНЩ, як і рівень ЗХС, підвищував фізіологічні нормативи в обох порівнюваних групах, але при постійному прийомі аторвастатина

закономірно знижувався. Як і у випадку ЗХС, темпи зниження рівня ХС ЛПНЩ виявлялися істотним болем при 2А і менш істотними – при 2В типові дисліпідемії.

Динаміка показників ХС ЛПВЩ у порівнюваних групах пацієнтів характеризувалася близьким за темпами підвищенням її рівня, причому швидкість цих процесів при іншому знаку була більшою при 2А і менше – при 2В типові дисліпідемії.

Таблиця 3

Динаміка ліпідного спектра крові пацієнтів без втручань на коронарних судинах на етапах терапії аторвастатином

Тип дисліпідемії	Показники ліпідного спектру крові (ммоль/л)	Етапи спостереження			
		Вих.	1 місяць	3 місяця	6 місяців
2А	ЗХС	6.2±0.6	5.1±0.3	5.3±0.3	4.7±0.3
	ХС ЛПНЩ	2.3±0.8*	1.9±0.5*	1.8±0.5	1.5±0.4*
	ХС ЛПВЩ	0.6±0.8	0.8±0.3	0.8±0.3	1.2±0.3
	ТГ	1.3±0.5	1.6±0.5	1.7±0.5*	1.1±0.4
	КА	3.6±0.5	3.2±0.2	3.3±0.2	2.6±0.2
2В	ЗХС	6.3±0.2*	5.5±0.3	5.5±0.3	5.2±0.3*
	ХС ЛПНЩ	2.1±0.8	1.8±0.4	1.8±0.4	1.4±0.3
	ХС ЛПВЩ	0.83±0.6	0.8±0.6	0.9±0.5	0.9±0.2*
	ТГ	2.4±0.3	1.8±0.3	1.9±0.3*	1.2±0.3
	КА	3.0±0.5*	3.2±0.2	3.5±0.2	2.4±0.1*
*– достовірність відмінностей показників у досліджуваних групах, p<0,05					

Відносно рівня ТГ, їх вихідний рівень і динаміка змін у порівнюваних групах пацієнтів також виявилися подібними й відповідали існуючим даним багатоцентрових досліджень популяцій.

Зміни ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ природним чином відбилися на КА, який початково виявився підвищеним у порівнюваних групах і при терапії середніми дозами аторвастатину зазнавав зміну у бік зниження.

Динаміка ліпідного спектру крові до і на етапах терапії пацієнтів після оперативних втручань на коронарних судинах на етапах терапії аторвастатином представлена в (Табл. 4)

Таблиця 4

Динаміка ліпідного спектру крові пацієнтів з втручаннями на коронарних судинах на етапах терапії аторвастатином

Тип дисліпідемії	Показники ліпідного спектру крові (ммоль/л)	Етапи спостереження			
		Вих.	1 місяць	3 місяця	6 місяців
2А	ЗХС	6.2±0.6	6.1±0.6	5.3±0.3	4.3±0.3
	ХС ЛПНЩ	2.1±0.8*	2.1±0.8	1.8±0.5	1.5±0.4
	ХС ЛПВЩ	0.6±0.5	0.6±0.5	0.8±0.3	1.2±0.3
	ТГ	1.4±0.5	1.3±0.5	1.7±0.5	1.3±0.4
	КА	3.3±0.5*	3.2±0.5	3.2±0.2	2.6±0.2*
2В	ЗХС	6.2±0.3	6.1±0.3	5.3±0.3	4.9±0.3
	ХС ЛПНЩ	2.0±0.6	2.0±0.6	1.7±0.4	1.6±0.3
	ХС ЛПВЩ	0.7±0.6*	0.7±0.6	0.9±0.5	1.0±0.2*
	ТГ	2.2±0.3	2.1±0.3	1.9±0.3	1.2±0.3
	КА	3.0±0.5	2.9±0.5*	3.4±0.2	2.3±0.1
* – достовірність відмінностей показників у досліджуваних групах, p<0,05					

У всіх пацієнтів обох порівнюваних груп до проведених оперативних втручань на коронарних судинах рівні СРБ і лейкоцитів крові були вищі за межі норми. При цьому рівні СРБ виявлялися вищими в підгрупах пацієнтів з 2А типом дисліпідемії.

У порівняльному аналізі динаміки СРБ наголошувалося стабільне зниження рівня показника в обох групах пацієнтів, причому залежно від наявного типу дисліпідемії в пацієнтів з 2В типом дисліпідемії як в 1, так в 2 -ій групі рівень СРБ знижувався сильніше.

Рівень лейкоцитів крові в порівнюваних досліджуваних групах пацієнтів на ІХС, незалежно від проведення оперативних втручань на коронарних судинах на кожному етапі терапії стабілізувався до рівня норми. До 6 місяців терапії аторвастатином відмічена оптимізація рівня лейкоцитів незалежно від типу дисліпідемій і проведених оперативних втручань на коронарних судинах. Таким чином, результати нашого дослідження показали, що терапія аторвастатином однаково позитивно позначилася на клінічному стані, функціональних показниках, ліпідному профілі й змінах СРБ і лейкоцитів крові у пацієнтів на ІХС з та без втручань на коронарних судинах. Зміни ліпідного профілю були істотнішими у пацієнтів з типом 2А дисліпідемії, тоді як зміни СРБ і лейкоцитів крові не залежали від нього.

Динаміка показників СРБ й рівня лейкоцитів крові до і на етапах терапії у 2-х групах пацієнтів з а без втручань на коронарних судинах на етапах терапії аторвастатином з різними типами дисліпідемій представлена в (Табл. 5)

Таблиця 5

Динаміка показників СРБ й рівня лейкоцитів крові у 2-х групах пацієнтів на етапах терапії аторвастатином з різними типами дисліпідемій

Групи пацієнтів, тип дисліпідемії		Показники СРБ і рівня лейкоцитів	Етапи спостереження			
			Вих.	1 місяць	3 місяця	6 місяців
1	2А	СРБ	1.3±0.5	0.3±0.25	0.2±0.25	0.2. ±0.25
		лейкоцити	8.9±0.2	7.6±0.1*	7.3±0.1	6.5±0.1
	2В	СРБ	1.5±0.7	0.6±0.25	0.5±0.25	0.3±0.25
		лейкоцити	8.9±0.2*	7.8±0.2	7.5±0.2	6.8±0.2
2	2А	СРБ	1.3±0.5	1.1±0.25	0.5±0.25	0.3±0.25*
		лейкоцити	8.6±0.2	7.8±0.1*	6.4±0.1	6.3±0.1
	2В	СРБ	1.5±0.7	1.2±0.25	0.6±0.25*	0.3±0.25
		лейкоцити	8.2±0.2*	7.9±0.2	6.9±0.2	6.7±0.2*

* – достовірність відмінностей показників у досліджуваних групах, $p < 0,05$

Наші результати показують високу індивідуальність в динаміці клінічного стану й зміни біохімічних показників крові під впливом терапії аторвастатином у пацієнтів з та без втручань на коронарних судинах, що необхідно враховувати як в діагностиці, так і лікуванні пацієнтів.

Важливим є, що при більш важкому на перших етапах спостереження в клінічному стані пацієнтів без оперативних втручань на коронарних судинах, у порівнянні із станом пацієнтів, яким втручання були виконані, відмінності між ними при систематичній терапії аторвастатином у середніх дозах поступово зменшуються аж до кінця спостереження, а частота кінцевих точок між порівнюваними групами пацієнтів виявляється статистично недостовірною незалежно від типу дисліпідемії.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і вирішення науково-практичного завдання кардіології зі встановлення ефективності довготривалої регулярної терапії аторвастатином в середніх дозах у пацієнтів на ІХС з та без перенесених втручань на коронарних судинах з урахуванням клінічного стану, функціональних показників, типу дисліпідемії й маркерів запального процесу крові.
2. Довготривала регулярна терапія аторвастатином в середніх дозах позитивно впливає на клінічні та функціональні показники, ліпідний спектр, маркери активності запального процесу й тривалості життя пацієнтів на ІХС з та без перенесених оперативних втручань на коронарних судинах.
3. Оперативні втручання на коронарних судинах з довготривалою регулярною терапією аторвастатином значно покращують клінічний стан пацієнтів з поліпшенням функціональних показників, пониженням функціональних класів стенокардії та серцевої недостатності незалежно від типу дисліпідемії та активності запального процесу.
4. При початково різному клінічному й функціональному стані пацієнтів на ІХС у 2-х досліджувальних групах, і швидшому поліпшенні цього стану після оперативних втручань на коронарних судинах, відмінності у висхідних рівнях і подальших змінах ліпідного спектру на етапах регулярної терапії аторвастатином виявляються статистично незначними. Гіполіпідемічний ефект настає раніше й більш виявляється в пацієнтів з 2А типом дисліпідемії у 2-х групах проти типу 2В дисліпідемії.
5. Протизапальний ефект довготривалої регулярної терапії аторвастатином у середніх дозах у пацієнтів на ІХС з та без перенесених оперативних втручань на коронарних судинах не залежить від типу дисліпідемії, і до кінця спостереження однаково нормалізує рівні СРБ і лейкоцитів крові.
6. Частота кінцевих точок у групах пацієнтів на ІХС з та без перенесених оперативних втручань на коронарних судинах при регулярній терапії аторвастатином виявляється статистично недостовірною й не залежить від типу дисліпідемії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В оцінці ефективності довготривалої регулярної терапії аторвастатином у середніх дозах у пацієнтів на ІХС з та без оперативних втручань на коронарних судинах, рекомендується базуватися на змінах клінічних і функціональних показників, ліпідного спектру й маркерах запалення
2. Довгострокова регулярна терапія аторвастатином у середніх дозах може бути рекомендована пацієнтам з та без втручань на коронарних судинах незалежно від типу дисліпідемії.
3. За наявності показань, оперативні втручання на коронарних судинах повинні здійснюватися у всіх пацієнтів на ІХС. Показання визначаються клінічним станом пацієнта на ІХС, але не типом дисліпідемії, змінами ліпідного спектру й маркерів запалення в крові.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гунаєва О. О. Індивідуальні особливості динаміки ліпідного спектру в пацієнтів з ішемічною хворобою серця після аортокоронарного шунтування на етапах терапії малими дозами аторвастатину / Гунаєва О.О., Крайз І. Г., Яблучанський М. І // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. - 2004. - № 617. - С. 22-28. *(Автором самостійно проведено аналіз літературних джерел, клінічні та інструментальні обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів).*
2. Гунаєва-Кручина О. О. Порівняльна характеристика динаміки клінічного стану та показників ліпідного спектру пацієнтів з та без аортокоронарного шунтування на етапах прийому аторвастатину / Гунаєва-Кручина О.О. // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. -. № 738. -. 2006. - С. 83-87.
3. Гунаєва-Кручина О. О. Позитивний навантажувальний тест в осіб без гемодинамічно значних уражень коронарних артерій / Гунаєва-Кручина О.О., Водяницька Н. А., Афанасьєв М. В. // Медицина транспорту України. - .№ 2 (18). - .2006. - С. 24-26 *(Здобувач здійснював аналіз отриманого матеріалу, розроблено загальний план статті, обговорені отримані результати, проведена статистична обробка результатів, підбір літератури та її узагальнення).*
4. Гунаєва-Кручина О. О. Чи продовжують на амбулаторному етапі лікування, ефективно підібране в стаціонарі, пацієнти залізничних медичних закладів / Гунаєва-Кручина О. О., Водяницька Н. А., Афанасьєв М. В., Крайз І. Г. // Медицина транспорту України. - .№ 4 (24). - 2007. - С.35-38. *(Здобувач здійснював обстеження хворих, аналіз отриманого матеріалу, розроблено загальний план статті, обговорені отримані результати, проведена статистична обробка результатів).*
5. Гунаєва-Кручина О. О. Результати піврічного спостереження й лікування пацієнтів після гострого коронарного синдрому / Гунаєва-Кручина О. О., Водяницька Н. А., Каменська Е. П., Кумпан Н. В. // Медицина сьогодні і завтра. - №4. - 2007. - С. 70-73 *(Здобувач самостійно здійснював підбір літератури та її узагальнення, обстеження хворих, аналіз отриманого матеріалу розроблено загальний план статті).*

6. Гунаєва-Кручина О.О. Вплив аторвастатину на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця у пацієнтів без оперативних втручань на вінцевих артеріях // Гунаєва-Кручина О.О. Одеський медичний журнал. - № 5 (109). - .2008. - .С. 48-50.
7. Гунаєва-Кручина О.О. Зміни біохімічних показників у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після перенесених оперативних втручань на вінцевих артеріях на тлі терапії аторвастатином // Гунаєва-Кручина О.О. Медицина транспорту України. - №2 (26). - .2008. - .С. 67-69.
8. Гунаєва-Кручина О.О. Вплив аторвастатина на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця після оперативних втручань на вінцевих артеріях серця // Гунаєва-Кручина О.О. Медицина сьогодні и завтра. - № 3. - .2008. - .С. 53-56.
9. Гунаєва-Кручина О. О. Терапевтична ефективність малих доз аторвастатина у пацієнтів без та з аортокоронарним шунтуванням / Гунаєва-Кручина О. О., Яблучанський М. І. : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і спеціалістів [“Від фундаментальних досліджень до медичної практики”], (Харків, 16 лист. 2005 р.) / Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров’я України, “Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України”. – Х. : “Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України”, 2005. – 42 с. (*Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз отриманого матеріалу, оформлення тез*).
10. Гунаєва-Кручина О.О. Оцінка клінічного стану та динаміки ліпідного спектру у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця на етапах терапії аторвастатином : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (з міжнародною участю) [“Вклад молодих вчених в розвиток науки і практики”], (Харків, 12 квіт. 2006 р.) / Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров’я України, “Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України”. – Х. : “Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України”, 2006. – 34 с.
11. Гунаєва-Кручина О.О. Оптимізація клінічного стану пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця на тлі прийому аторвастатина з урахуванням динаміки ліпідного спектру крові : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і спеціалістів (з міжнародною участю) [“Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині”], (Харків, 20 жовт. 2006 р.) / Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров’я України, “Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України”. – Х. : “Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України”, 2006. – 23 с.
12. Гунаєва-Кручина О.А. Клініко-біохімічні показники у пацієнтів ішемічною хворобою серця після перенесених втручань на вінцевих артеріях на етапі терапії аторвастатином : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених, присвяченої 85-річчю ХМАПО [“Медична наука: сучасні досягнення та інновації”], (Харків, 20 лист. 2008 р.) / Міністерство охорони здоров’я України, Харківська медична академія післядипломної освіти, Харківське медичне товариство. – Х. : Харківська медична академія післядипломної освіти, 2008. – 32 с.

АНОТАЦІЯ

Гунаєва-Кручина О.О. Порівняльна характеристика ефективності гіполіпідемічної терапії аторвастатином у пацієнтів ішемічною хворобою серця з і без втручань на коронарних артеріях – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія. – Харьковський національний медичинський університет МОЗ України, Харків, 2009.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності довгострокової регулярної терапії середніми дозами аторвастатину на основі вивчення змін клінічних і функціональних показників, ліпідного спектра, С - реактивного білка й рівня лейкоцитів крові в лікуванні пацієнтів на ІХС з та без перенесених втручань на коронарних судинах.

Встановлено, що довготривала регулярна терапія аторвастатином у середніх дозах позитивно позначається на клінічних проявах, функціональних показниках і тривалості життя пацієнтів на ІХС.

Доведено, що частота кінцевих точок у групах пацієнтів з та без втручань на коронарних судинах виявляється статистично недостовірною й не залежить від типу дисліпідемії.

Виявлено, що при початково різному клінічному й функціональному стані пацієнтів на ІХС у 2-х досліджувальних групах, і швидшому поліпшенні цього стану після оперативних втручань на коронарних судинах, відмінності у висхідних рівнях і подальших змінах ліпідного спектру на етапах регулярної терапії аторвастатином виявляються статистично незначними.

Гіполіпідемічний ефект настає раніше й виявляється сильніше в пацієнтів з 2А типом дисліпідемії проти типу 2В дисліпідемії.

Визначено протизапальний ефект довготривалої терапії аторвастатином у середніх дозах у довгостроковій терапії ІХС у пацієнтів з та без втручань на коронарних судинах не залежить від типу дисліпідемії, однаково нормалізуючи рівні СРБ і лейкоцитів крові до кінця спостереження.

Довготривала стабільна терапія аторвастатином у середніх дозах у пацієнтів з ІХС повинна проводитися з початку діагностики захворювання незалежно від типу дисліпідемії й ухвалення рішення на оперативні втручання на коронарних судинах. Медикаментозні методи лікування й процедури реваскуляризації міокарда повинні не протиставлятися, але доповнювати один одного.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, аторвастатин, клінічний стан пацієнтів, ліпідний спектр крові, СРБ, лейкоцити.

АННОТАЦИЯ

Гунаева-Кручина О.А. Сравнительная характеристика эффективности гиполипидемической терапии аторвастатином у пациентов с ишемической болезнью сердца с и без вмешательств на коронарных артериях – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - кардиология. – Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины, Харьков, 2009.

Диссертация посвящена повышению эффективности долговременной регулярной терапии средними дозами аторвастатина на основе изучения изменения клинических и функциональных показателей, липидного спектра, С - реактивного белка и уровня лейкоцитов крови в лечении пациентов с ИБС с и без перенесенными вмешательствами на коронарных артериях.

Обследовано 100 пациентов ишемической болезнью сердца: 55 пациентов без перенесенных оперативных вмешательств на коронарных артериях (группа 1) и 45 пациентов после перенесенных инвазивных вмешательств на коронарных артериях (группа 2): стентирование, операция аортокоронарного шунтирования (АКШ). Из числа включенных в исследование 75 пациентов было мужского и 25 – женского пола. в возрасте от 47 до 77 лет. Средний возраст 55 ± 12 (M \pm SD), со средней продолжительностью ИБС $7,2 \pm 5,4$ года (M \pm SD). Группу пациентов 1 (55 человек) без перенесенных инвазивных вмешательств на коронарных артериях составили 40 мужчин и 15 женщин в среднем возрасте (55 ± 12) лет. 40 пациентов имели в анамнезе эссенциальную артериальную гипертензию, 48 пациентов в анамнезе перенесли инфаркт миокарда, у 30 из них при проведении диагностической коронарографии было выявлено 2-х сосудистое поражение коронарных артерий. По данным проведенного липидного спектра крови 38 пациентов имело 2А тип дислипидемии и 17- пациентов – 2В тип. Изначально, клинически - у 15 пациентов диагностирован III функциональный класс (ФК) стенокардии, 39 пациентов имели II ФК и 1 пациент – I ФК. У 5 пациентов диагностирован III ФК сердечной недостаточности (СН), 43 пациента – II ФК и 7 пациентов I ФК. Группу пациентов 2 составили 45 человек после перенесенных инвазивных вмешательств на коронарных артериях со стентированием (5 человек) и аортокоронарным шунтированием – (40 человек), их них 40 мужчин и 5 женщин, средний возраст которых составил (55 ± 12) лет. 40 пациентов в анамнезе перенесли инфаркт миокарда, всем им была проведена диагностическая коронарография, при которой у 40 пациентов данной группы выявлено 2-х сосудистое поражение коронарных артерий. Учитывая наличие показаний к оперативному лечению: клинически высокий ФК стенокардии и СН (III), стеноз коронарных артерий более 70%, выявленное атеросклеротическое поражение более 2-х коронарных артерий, у 5 пациентов выполнено стентирование и у 40 – АКШ. По нарушениям липидного обмена 35 пациентов имели 2А дислипидемии тип и 10 - 2В. До оперативных вмешательств 35 пациентов имели III ФК стенокардии, 10 пациентов – II ФК, и после инвазивных вмешательств до терапии аторвастатином у 2 пациентов диагностирован III ФК стенокардии, 36 пациентов имели II ФК и 7 пациентов – I ФК. Соответственно, до проведенных

инвазивных вмешательств у 6 пациентов был диагностирован III ФК СН, 39 пациентов имели II ФК. После проведенных вмешательств 3 пациента имели III ФК, 35 - II ФК и 7 пациентов I ФК.

Клинико-инструментальное обследование включало: нагрузочный тест ВЭМ, который проводили на велоэргометре «TUNTURI» (Финляндия) с записью ЭКГ в системе «CardioLab2000» (ХАИ-МЕДИКА). Объективными лабораторными и биохимическими методами оценивали липидный спектр крови (прибор РА-50 Bayer diagnostics) с определением уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), коэффициента атерогенности (КА), биохимическое исследование крови, а также показателей активности воспалительного процесса: С реактивного белка (СРБ) и уровня лейкоцитов крови (прибор NIHON KONDEN). Оценивались конечные точки: инфаркт миокарда, инсульт, смерть за период с 2005 по 2008 гг. Всем пациентам назначался аторвастатин в средней дозе 10 мг однократно в сутки. Клинико-анамнестические данные, лабораторные и инструментальные исследования проводили до начала и повторно через 1, 3 и 6 месяцев терапии. Для статистической оценки результатов использовались параметрические методы статистики с вычислением среднего арифметического (Mean) и его стандартного отклонения (SD). Достоверность различий между группами наблюдений оценивали с использованием непараметрических методов статистики: Т-критерия Вилкоксона и Q-критерия Розенбаума. Данные считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Установлено, что долговременная регулярная терапия аторвастатином в средних дозах положительно сказывается на клинических проявлениях, функциональных показателях и продолжительности жизни пациентов с ИБС.

Частота конечных точек в группах пациентов с без вмешательств на коронарных артериях оказывается статистически недостоверной и не зависит от типа дислипидемии. При изначально разном клиническом состоянии изучаемых групп пациентов, при более быстром улучшении состояния после вмешательств, различия между ними в исходных уровнях и последующих изменениях липидного спектра на этапах долговременной терапии аторвастатином в средних дозах оказываются статистически незначимыми.

Установлено, что гиполипидемический эффект наступает более рано и проявляется более сильно у пациентов с 2А типом дислипидемии против типа 2В дислипидемии. Противовоспалительный эффект долговременной терапии аторвастатином в средних дозах в долгосрочной терапии ИБС у пациентов с и без вмешательств на коронарных артериях не зависит от типа дислипидемии, одинаково нормализуя уровни СРБ и лейкоцитов крови к концу наблюдения.

Долговременная стабильная терапия аторвастатином в средних дозах у пациентов с ИБС должна проводиться с начала диагностики заболевания вне зависимости от типа дислипидемии и принятия решения на оперативные вмешательства на коронарных артериях. Медикаментозные методы лечения и

процедуры реваскуляризации миокарда должны не противопоставляться, но дополнять друг друга.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аторвастатин, клиническое состояние пациентов, липидный спектр крови, СРБ, лейкоциты.

SUMMARY

Gunayeva-Kruchina O. Comparative characteristics of lipid lowering therapy effectiveness with atorvastatin in ischemic heart disease patients with and without coronary arteries surgical invasions – Manuscript.

Thesis for candidate of medical sciences scientific degree on specialty 14.01.11 – Cardiology. – Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2009.

Thesis is dedicated to the research of the long term regular middle dose atorvastatin therapy influence on clinical and functional parameters, lipid specter, C – reactive protein and white blood cells level in patients with ischemic heart disease with and without reconstructive surgical invasions on coronary arteries to improve the efficiency of therapeutic approaches.

It is found that long term regular middle dose atorvastatin therapy positively influences on clinical signs, functional parameters and life duration in ischemic heart disease patients.

The frequency of endpoints difference in the groups of patients with and without surgical invasions on coronary arteries is statistically unreliable and does not depend on dyslipidemia type. Initially clinical condition of patients with and without surgical invasions on coronary arteries was not equal and it improved faster after the surgical therapy. At the same time the difference between initial levels and further changes of lipid specter during the long term stable middle dose atorvastatin therapy in patient groups are statistically unreliable.

Lipid lowering effect is more fast and intensive in 2A type of dyslipidemia if compared to 2B type. Anti inflammatory effect of long term regular middle dose atorvastatin therapy in ischemic heart disease patients with and without surgical invasions on coronary arteries does not depend on dyslipidemia type, normalizing levels of C-reactive protein and white blood cells by the end of follow up period.

Long term regular middle dose atorvastatin therapy in ischemic heart disease patients should be performed from the very beginning of disease diagnostics irrespective of dyslipidemia type and decision making regarding reconstructive surgical invasions on coronary arteries. Medications methods of therapy and myocardium revascularization procedures should not be opposed, but to add each other.

Key words: ischemic heart disease, atorvastatin, patients clinical condition, blood lipid specter, level of C reactive protein, white blood cells.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКШ	аортокоронарне шунтування
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ЗХС	загальний холестерин
ІХС	ішемічна хвороба серця
КТ	кінцеві точки
КА	коефіцієнт атерогенності
САТ	сistolічний артеріальний тиск
СРБ	С - реактивний білок
ТГ	тригліцериди
СН	серцева недостатність
ФВ ЛШ	фракція викиду лівого шлуночка
ФК	функціональний клас
ХС ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїдів низької
щільності	
ХС ЛПВЩ	холестерин ліпопротеїдів високої
щільності	
ЧСС	частота серцевих скорочень

Підписано до друку 11.11.09 Формат 60х90 ¹/₁₆

Папір офсетний. Друк ризографія.

Ум. друк.арк. 0,9. Тираж 100 прим. Зам. № 300-09

Надруковано СПД ФО Бровін О.В. Св-во 2708608999.

м. Харків, майдан Свободи, 7 т. (057)758-01-08, (8066)822-71-30